

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 5 月 10 日 (10.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/32182 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/522, A61P 1/14 // C07D 473/06, 473/12, 473/20, 473/22
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07586
- (22) 国際出願日: 2000 年 10 月 27 日 (27.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願平 11/310138  
1999 年 10 月 29 日 (29.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 原 卓司 (HARA, Takuji) [JP/JP]. 梁元哲也 (RYOMOTO, Tet-suya) [JP/JP]; 〒755-8501 山口県宇部市大字藤曲 2548 番地 協和醗酵工業株式会社 安全性研究所内 Yamaguchi (JP). 石川 祐美子 (ISHIKAWA, Yumiko) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

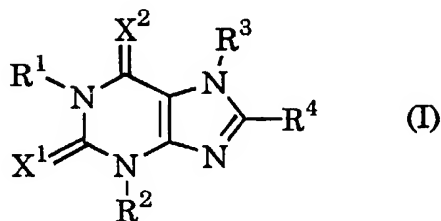
(54) Title: US0027324FOR EATING DISORDERS

(54) 発明の名称: 摂食障害治療剤

(57) Abstract: Remedies for eating disorders containing as the active ingredient xanthine derivatives of general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> are each independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl; R<sup>4</sup> is cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, or the like; and X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently O or S.

(57) 要約:

本発明は、式 (I)



{式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R<sup>4</sup> はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> 等を表し、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は同一または異なって O または S を表す} で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤を提供する。



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

# 明 細 書

## 摂食障害治療剤

### 技 術 分 野

本発明は摂食障害治療剤に関する。

### 背 景 技 術

後述する式 (I) で表されるキサンチン誘導体およびこれに関連した化合物の多くは既知化合物であり、アデノシン A<sub>2</sub> 受容体拮抗作用、抗パーキンソン病作用、抗うつ作用、抗喘息作用、骨吸収抑制作用、中枢興奮作用、神経変性抑制作用等を有することが知られている[特公昭 47-26516、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、34 巻、1431 頁、1991 年、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、36 巻、1333 頁、1993 年、WO92/06976、特開平 6-211856、特開平 6-239862、WO95/23165、特開平 6-16559、WO94/01114、WO99/12546]。

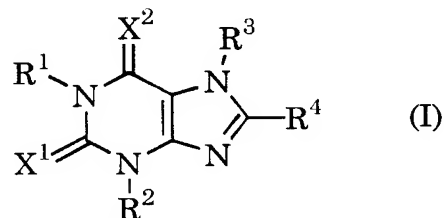
しかし、これらの化合物が摂食増進作用を有していることは知られていない。

### 発 明 の 開 示

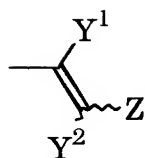
本発明の目的は、優れた摂食障害治療剤を提供することにある。

本発明は以下に関する。

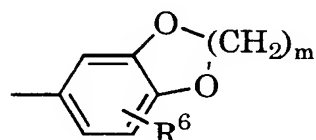
(1) 式 (I)



{式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および R<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R<sup>4</sup>はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、n は 0~4 の整数を表す) または



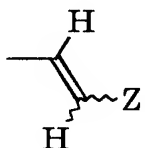
[式中、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Z は置換もしくは非置換のアリール、



(式中、R<sup>6</sup> は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、m は 1～3 の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す] を表し、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は同一または異なって O または S を表す} で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤。

(2) X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> が O である上記 (1) に記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤。

(3) R<sup>4</sup> が



(式中、Z は前記と同義である) である上記 (1) または (2) に記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤。

(4) 上記 (1) ～ (3) のいずれかに記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する食欲増進剤。

(5) 摂食障害治療剤の製造のための上記 (1) ～ (3) のいずれかに記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(6) 食欲増進剤の製造のための上記 (1) ～ (3) のいずれかに記載のキ

サンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(7) 上記(1)～(3)のいずれかに記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することからなる摂食障害の治療または予防方法。

(8) 上記(1)～(3)のいずれかに記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することからなる食欲不振の治療または予防方法。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。

化合物(I)の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表し、低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を表し、低級アルキニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等を表し、アリールは、フェニルまたはナフチルを表し、シクロアルキルは、炭素数3～8のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表し、複素環基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾチアゾリル等を表し、ハロゲン はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。置換アリールおよび置換複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アリール、ア

リールオキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、アロイル、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、スルホ、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、ジ低級アルキルスルファモイル等があげられる。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンも前記と同義である。アリールおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同意義を表し、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、ベンジル、フェネチル等があげられる。アロイルおよびアロイルオキシのアロイル部分としては、ベンゾイルおよびナフトイルがあげられる。アリールアルカノイルオキシのアリールアルキル部分としては、ベンジル、フェネチル等があげられる。置換低級アルコキシの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。ここで、低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンも前記と同義である。

化合物（I）の薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物（I）の薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛

塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物（I）は新規化合物を含め、前記刊行物に開示された方法あるいはそれに準じて製造することができる。製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

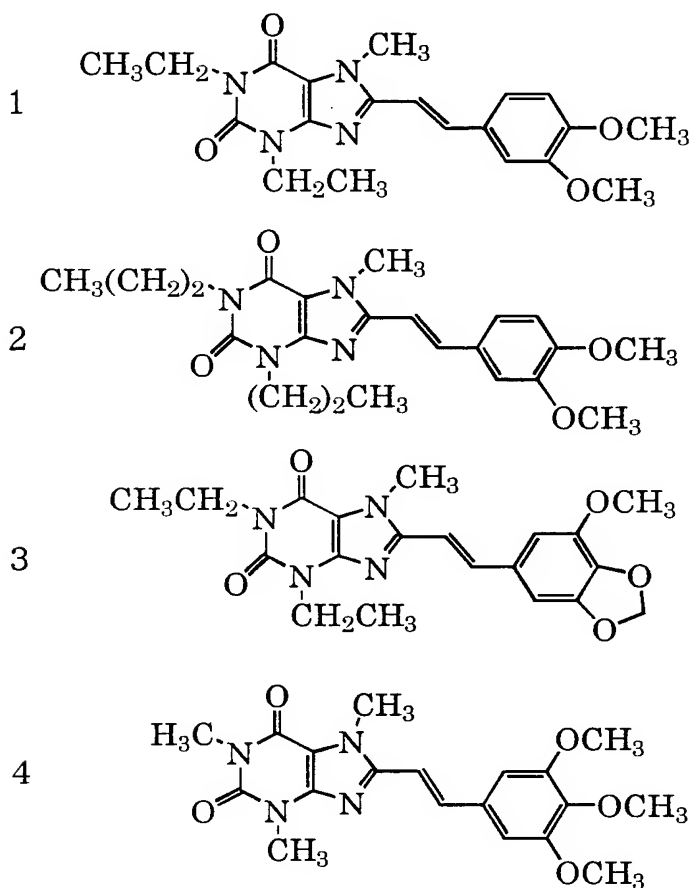
また、化合物（I）およびその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いることができる。

化合物（I）の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の治療剤として用いることができる。

化合物（I）の具体例を第1表に示す。

第 1 表

化合物番号



化合物 1 : (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン  
(特開平 6-211856)

融点 : 190.4-191.3°C

元素分析値 : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として

理論値 (%) : C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.52, H 6.53, N 14.56

IR(KBr) ν max(cm<sup>-1</sup>) : 1697, 1655, 1518

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ (ppm) : 7.74(1H, d, J=15.5Hz), 7.18(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.08(1H, d, J=1.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 6.77(1H, d, J=15.5Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.06(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H,



s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

化合物 2 : (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (WO92/06976)

融点 : 164.8-166.2°C (2-プロパノール-水より再結晶)

元素分析値 : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR(KBr)  $\nu$  max(cm<sup>-1</sup>) : 1692, 1657

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.60(1H, d, J=15.8Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.18(1H, d, J=15.8Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t), 3.90-3.80(2H, m), 3.85(3H, s), 3.80(3H, s), 1.85-1.50(4H, m), 1.00-0.85(6H, m)

化合物 3 : (E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-7-メチルキサンチン (特開平 6-211856)

融点 : 201.5-202.3 °C

元素分析値 : C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> として

理論値 (%) : C 60.29, H 5.57, N 14.06

実測値 (%) : C 60.18, H 5.72, N 13.98

IR(KBr)  $\nu$  max(cm<sup>-1</sup>) : 1694, 1650, 1543, 1512, 1433

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.58(1H, d, J=15.8Hz), 7.23(1H, d, J=15.8Hz), 7.20(1H, d, J=1.0Hz), 7.09(1H, d, J=1.0Hz), 6.05(2H, s), 4.09-4.02(2H, m), 4.02(3H, s), 3.94-3.89(2H, m), 3.89(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

化合物 4 : (E)-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)カフェイン (特公昭 47-26516)

IR(KBr)  $\nu$  max(cm<sup>-1</sup>) : 1702, 1667, 1508, 1432

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.61(1H, d, J=16.0Hz), 7.25(1H, d, J=16.0Hz), 7.09(2H, s), 4.03(3H, s), 3.85(6H, s), 3.71(3H, s), 3.45(3H, s),

## 3.21(3H, s)

MS(EI) 386(M<sup>+</sup>)

次に、化合物（I）の薬理作用を試験例で説明する。

## 試験例 1 4 週間経口投与による摂餌量増加作用

## 1. 試験化合物含有溶液の調製

投与用量が 6 mg/kg の場合は 0.6 mg/mL に、30 mg/kg の場合は 3 mg/mL に、160 mg/kg の場合は 16 mg/mL に、800 mg/kg の場合は 80 mg/mL の濃度になるよう化合物 1 を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させて使用した。

## 2. 使用動物

5 週齢の Crj:CD (SD) ラット (SPF) の雌雄 [日本チャールスリバー (株)] を購入して 9 日間の馴化飼育を行い、この間に体重変化および症状の観察により健康と判断された動物を試験に供した。動物の使用開始時の体重は雄が 187 ~209g、雌が 147~173g の範囲にあった。馴化飼育期間中と試験期間中は共に、マウス・ラット用固型飼料 [CRF-1 15kGy、オリエンタル酵母工業 (株)] を与え、水は自由に摂取させた。

## 3. 試験群の構成

使用動物数は各群雌雄各 15 例とし、陰性対照群として溶媒である 0.5%メチルセルロース水溶液のみを投与する群を設けた。馴化飼育期間終了時の体重をもとに各群の体重が均等になるよう無作為に編成した。

## 4. 投与方法および投与期間

投与経路は経口とした。溶媒および試験化合物含有溶液は 1 日 1 回 4 週間、毎日午前中に投与容量が体重 100 g 当たり 1 mL となるよう投与した。

## 5. 試験結果

試験動物の摂餌量を投与後 7、14、21 および 28 日目に測定した。各測定値については、Bartlett法により等分散性の検定を行い、分散が一樣の場合は一元配置の分散分析を実施した。ここで、有意性が認められた場合はDunnett法により対照群と各投与群との間で検定を実施した。分散が一樣でない場合は

Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に優位性が認められた場合はDunnett型の検定を実施した。

結果を第2表に示す。

第2表

化合物	投与量 (mg/kg, po)	雌雄	摂餌量 (g±SD)			
			7日目	14日目	21日目	28日目
溶媒対照	—	雄	23.50±1.53	24.62±1.96	25.39±1.91	25.12±2.09
(0.5%メチルセルロース投与群)						
1	6	雄	21.45±1.28	23.97±1.21	24.96±1.58	25.23±1.80
1	30	雄	23.54±2.15	26.12±2.03	27.03±2.07	27.37±2.56*
1	160	雄	23.94±1.58	26.20±1.77	27.31±1.74*	27.81±2.47**
1	800	雄	22.84±1.81	25.40±2.42	26.67±2.19	27.03±2.37
溶媒対照	—	雌	16.66±1.29	18.09±1.54	18.47±1.91	18.14±1.56
(0.5%メチルセルロース投与群)						
1	6	雌	15.93±1.09	18.03±1.37	18.76±1.18	18.80±1.46
1	30	雌	17.24±1.19	19.38±1.74	19.93±2.08	20.50±1.96**
1	160	雌	17.73±1.40	19.56±1.68*	20.56±1.73*	20.87±2.04**
1	800	雌	17.30±0.99	19.19±1.44	20.43±1.69*	21.13±1.76**

\* :  $P \leq 0.05$  (対照群との比較)

\*\* :  $P \leq 0.01$  (対照群との比較)

試験結果によれば、化合物1の4週間投与により、雌雄とも摂餌量の増加が見られた。

## 試験例2 4週間経口投与による摂餌量および体重増加作用

### 1. 試験化合物含有溶液の調製

投与用量が200 mg/kgの場合は20 mg/mLに、400 mg/kgの場合は40 mg/mLの濃度になるよう化合物1を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させて使用した。

### 2. 使用動物

5週齢のCrj:CD (SD) ラット (SPF) の雌雄 [日本チャールスリバー (株)] を購入して7日間の馴化飼育を行い、この間に体重変化および症状の観察により健康と判断された動物を試験に供した。動物の使用開始時の体重は雄が177.4~193.6g、雌が141.1~160.3gの範囲にあった。馴化飼育期間中と試験

期間中は共に、マウス・ラット用固型飼料〔FR-2、（株）船橋農場〕を与え、水は自由に摂取させた。

### 3. 試験群の構成

使用動物数は各群雌雄各 5 例とし、陰性対照群として溶媒である 0.5%メチルセルロース水溶液のみを投与する群を設けた。馴化飼育期間終了時の体重をもとに各群の体重が均等になるよう無作為に編成した。

### 4. 投与方法および投与期間

投与経路は経口とした。溶媒および試験化合物は 1 日 1 回 4 週間、毎日午前中に投与容量が体重 100 g 当たり 1 mL となるよう投与した。

### 5. 試験結果

試験動物の体重並びに摂餌量を投与初日、投与後 7、14、21 および 28 日目に測定した。各測定値については、試験例 2 と同様の基準により検定を実施した。

結果を第 3 表（体重の変化）および第 4 表（摂餌量の変化）に示す。

第 3 表

化合物	投与量 (mg/kg, po)	雌雄	体重 (g±SD)				
			初日	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
溶媒対照	—	雄	188.0±4.0	240.9±6.7	301.5±16.2	353.2±19.3	396.4±23.8
(0.5%メチルセルロース投与群)							
1	200	雄	191.2±2.4	247.3±4.8	313.5±12.1	371.5±23.9	419.2±28.0
1	400	雄	189.5±4.4	242.5±10.7	304.8±15.7	361.9±23.8	415.6±29.2
溶媒対照	—	雌	149.7±4.1	174.1±4.6	199.5±6.3	219.7±8.1	237.2±10.3
(0.5%メチルセルロース投与群)							
1	200	雌	151.0±5.7	178.6±7.6	206.0±7.1	232.5±13.4	255.7±17.3
1	400	雌	152.9±4.5	178.1±3.3	207.8±11.5	236.5±16.3	259.3±14.3

第 4 表

化合物	投与量 (mg/kg, po)	雌雄	摂餌量 (g±SD)				
			初日	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
溶媒対照	—	雄	20.3±0.8	27.8±1.5	28.3±3.2	26.9±2.2	29.2±1.5
(0.5%メチルセルロース投与群)							
1	200	雄	20.1±1.0	28.4±1.5	29.9±1.6	30.2±3.5	31.0±1.1
1	400	雄	20.7±1.2	27.9±2.5	30.2±3.8	30.3±3.9	34.8±4.4 *
溶媒対照	—	雌	13.5±1.9	19.0±1.0	19.0±1.1	16.5±1.9	17.5±2.1
(0.5%メチルセルロース投与群)							
1	200	雌	13.4±1.7	20.2±1.7	21.8±1.7	20.9±2.6 *	23.8±3.0 **
1	400	雌	14.6±1.7	19.5±2.2	21.1±2.9	22.0±2.6 **	24.5±2.5 **

\* :  $P \leq 0.05$  (対照群との比較)\*\* :  $P \leq 0.01$  (対照群との比較)

試験結果によれば、化合物 1 の 4 週間投与により、雌雄とも摂餌量および体重の増加が見られた。

### 試験例 3 急性毒性試験

dd 系雄性マウス (体重  $20 \pm 1$ g) を 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口投与した。投与 7 日目の死亡状況を観察し、最小致死量 (MLD) 値を求めた。

その結果、化合物 1 の MLD は、 $> 1000$ mg/kg であった。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、摂餌量および体重増加作用を有しており、神経性食欲不振症 (拒食症、神経性無食欲症) などの摂食障害の治療剤として有用である。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば直腸投与、経口または非経口 (皮下、静脈内および筋肉内を含む) などの投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調

製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物等から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤等として非経口的に投与することができ、その有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1~900mg/60kg/日、好ましくは1~200mg/60kg/日を一日一回または数回に分けて投与するのが適当である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例によって本発明の様態を説明する。

##### 実施例 1： 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物 1 の 40g、ラクトース 286.8g および馬鈴薯でん粉 60g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵を持った打錠

機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分 20mg を含有する）を得る。

処方	化合物 1	20 mg
	ラクトース	143.4 mg
	馬鈴薯でんぷん	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
		<hr/>
		200 mg

#### 実施例 2： カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

化合物 1 の 200g、アビセル 995g およびステアリン酸マグネシウム 5g を常法により混合する。この混合物をカプセル充填機（Zanasi 社製、LZ-64 型）により、ハードカプセル 4 号（1カプセルあたり 120mg 容量）に充填し、カプセル剤（1カプセルあたり活性成分 20mg を含有する）を得る。

処方	化合物 1	20 mg
	アビセル	99.5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
		<hr/>
		120 mg

#### 実施例 3： 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物 1 の 1g を精製ダイズ油 100g に溶解させ、精製卵黄レシチン 12g および注射用グリセリン 25g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000ml として練合・乳化する。得られた分散液を 0.2  $\mu$ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2ml ずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分 2mg を含有する）を得る。

処方	化合物 1	2	mg
	精製ダイズ油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.72	ml
		<hr/>	
		2.00 ml	

#### 実施例 4 : 肛門坐剤

常法により、次の組成からなる直腸投与用の製剤を調製する。

ウィテプゾール<sup>TM</sup>H15 (ダイナマイトノーベル社製) 678.8g およびウィテプゾール<sup>TM</sup>E75 (ダイナマイトノーベル社製) 290.9g を 40～50℃で溶融させる。これに化合物 1 の 2.5g、第一リン酸カリウム 13.6g および第二リン酸ナトリウム 14.2g をそれぞれ均一に混合分散させる。ついで該混合分散したものをプラスチック製の坐剤の型に充填した後、徐々に冷却して肛門坐剤 (1 製剤あたり活性成分 2.5mg を含有する) を得る。

処方	化合物 1	2.5	mg
	ウィテプゾール H15	678.8	mg
	ウィテプゾール E75	290.9	mg
	第一リン酸カリウム	13.6	mg
	第二リン酸ナトリウム	14.2	mg
		<hr/>	
		1,000	mg

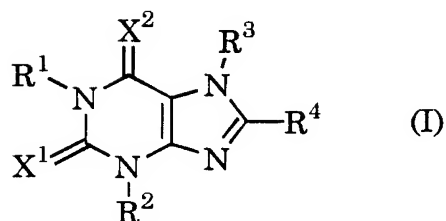
#### 産業上の利用可能性

本発明により、キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤が提供される。

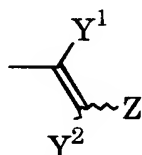


## 請求の範囲

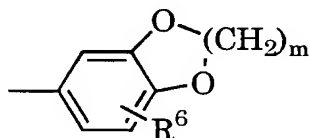
## 1. 式 (I)



{式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R<sup>4</sup>はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、nは0~4の整数を表す) または



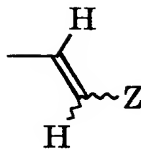
[式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリール、



(式中、R<sup>6</sup>は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、mは1~3の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す] を表し、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は同一または異なってOまたはSを表す} で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤。

2. X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>がOである請求の範囲1に記載のキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤。

3. R<sup>4</sup>が



(式中、Z は前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 に記載のキサントニン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する摂食障害治療剤。

4. 請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のキサントニン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する食欲増進剤。

5. 摂食障害治療剤の製造のための請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のキサントニン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

6. 食欲増進剤の製造のための請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のキサントニン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

7. 請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のキサントニン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することからなる摂食障害の治療または予防方法。

8. 請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のキサントニン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することからなる食欲不振の治療または予防方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07586

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/522, A61P1/14 // C07D473/06, 12, 20, 22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/52-522, C07D473/06-12, 20, 22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN) , CAPLUS (STN) , CAOLD (STN) , REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 607607, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 27 July, 1994 (27.07.94) & JP, 6-239862, A & NO, 9304792, A & CA, 2112031, A & DE, 69304883, E & US, 5670498, A	1-6
A	EP, 590919, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 06 April, 1994 (06.04.94) & JP, 6-211856, A & NO, 9303452, A & CA, 2107014, A & US, 5484920, A & US, 5587378, A & BR, 1100971, A3 & DE, 69327438, E & ES, 2141137, T3	1-6
A	WO, 95/33750, A1 (PFIZER INC.), 14 December, 1995 (14.12.95) & JP, 9-507249, A & AU, 9524530, A & BR, 9502708, A & ZA, 9504677, A & FI, 9604894, A & NO, 9605237, A & EP, 764166, A1 & HU, 75774, T & NZ, 285442, A & KR, 97703973, A & CZ, 9603608, A3 & US, 5962479, A & MX, 9606198, A1 & CN, 1246475, A	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"X"

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family

"&amp;"

Date of the actual completion of the international search  
09 January, 2001 (09.01.01)Date of mailing of the international search report  
23 January, 2001 (23.01.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07586

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& DE, 69518841, E	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07586

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7,8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions of claims 7 and 8 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/522, A61P1/14 // C07D473/06, 12, 20, 22

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/52-522, C07D473/06-12, 20, 22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 607607, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 27. 7月. 1994 (27. 07. 94) & JP, 6-239862, A&NO, 9304792, A&CA, 2112031, A&DE, 69304883, E &US, 5670498, A	1-6
A	EP, 590919, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 6. 4月. 1994 (06. 04. 94) & JP, 6-211856, A&NO, 9303452, A&CA, 2107014, A&US, 5484920, A &US, 5587378, A&BR, 1100971, A3&DE, 69327438, E&ES, 2141137, T3	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 01. 01

国際調査報告の発送日

23.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

印

4P

9282

電話番号 03-3581-1101

内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/33750, A1 (PFIZER INC. ) 14. 12月. 1995 (14. 12. 95) &JP, 9-507249, A&AU, 9524530, A&BR, 9502708, A&ZA, 9504677, A &FI, 9604894, A&NO, 9605237, A&EP, 764166, A1 &HU, 75774, T &NZ, 285442, A&KR, 97703973, A&CZ, 9603608, A3&US, 5962479, A &MX, 9606198, A1 &CN, 1246475, A&DE, 69518841, E	1 - 6

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。